

· 论 著 ·

HER2、CA199 和 LC3B 在胃癌组织中表达及其与根治术后复发的关系*

朱永丹¹, 任惠铭^{1△}, 华愉教²

江南大学附属医院:1. 检验科;2. 药学部, 江苏无锡 214000

摘 要:**目的** 探讨人类表皮生长因子受体 2(HER2)、糖类抗原 199(CA199)和微管相关蛋白 1 轻链 3 β (LC3B)在胃癌组织中的表达及其与根治术后复发的关系。**方法** 回顾性选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月于该院接受胃癌根治术治疗的 95 例患者,比较 HER2、CA199 和 LC3B 在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况,并结合临床病理特征进行分析。根据胃癌患者术后的复发情况分为复发组($n=19$)和未复发组($n=76$),通过单因素分析、多因素 Logistic 回归分析胃癌患者根治术后复发的影响因素。**结果** 胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 基因表达水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 阳性表达率(分别为 38.95%、38.95%、35.79%)均高于癌旁组织(分别为 9.47%、7.37%、11.58%),差异有统计学意义($P<0.05$)。胃癌组织中 HER2 阳性表达率在不同 TNM 分期、有无淋巴结转移的胃癌患者中比较,差异有统计学意义($P<0.05$),CA199 和 LC3B 阳性表达率在不同肿瘤最大径、TNM 分期、有无淋巴结转移的胃癌患者中比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期 III/IV 期、有淋巴结转移、HER2 阳性表达、CA199 阳性表达、LC3B 阳性表达均为影响胃癌患者根治术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** HER2、CA199 和 LC3B 在胃癌组织中基因表达及阳性表达率高,与肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移有关,且 HER2、CA199、LC3B 的阳性表达会增加胃癌根治术后复发的风险。

关键词:胃癌; 人类表皮生长因子受体 2; 糖类抗原 199; 微管相关蛋白 1 轻链 3 β ; 根治术; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.007

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2025)15-1831-06

文献标志码:A

Expression of HER2, CA199 and LC3B in gastric cancer tissues and their relationship with recurrence after radical gastrectomy*

ZHU Yongdan¹, REN Huiming^{1△}, HUA Yujiao²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu 214000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), carbohydrate antigen 199 (CA199) and microtubule-associated protein 1 light chain 3 β (LC3B) in gastric cancer tissues and their relationship with recurrence after radical gastrectomy. **Methods** A total of 95 patients with gastric cancer who underwent radical gastrectomy in the hospital from January 2021 to December 2022 were retrospectively selected. The expressions of HER2, CA199 and LC3B in gastric cancer tissues and adjacent tissues were compared, and the clinicopathological characteristics were analyzed. According to the postoperative recurrence of gastric cancer patients, they were divided into recurrence group ($n=19$) and non-recurrence group ($n=76$). Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of recurrence in patients with gastric cancer after radical resection. **Results** The expression levels of HER2, CA199 and LC3B in gastric cancer tissues were significantly higher than those in paracancerous tissues ($P<0.05$). The positive expression rates of HER2, CA199 and LC3B in gastric cancer tissues (38.95%, 38.95% and 35.79%, respectively) were higher than those in adjacent tissues (9.47%, 7.37% and 11.58%, respectively), and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of HER2 in gastric cancer tissues was significantly different in patients with different TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). There were significant differences in the positive expression rates of CA199 and LC3B in gastric cancer patients with different tumor maximum diameter, TNM stage and lymph node metastasis ($P<0.05$). The maximum diameter of tumor ≥ 5 cm, TNM stage III/IV, lymph node metas-

* 基金项目:江苏省卫健委医学科面上项目(M2020005)。

作者简介:朱永丹,女,技师,主要从事医学检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: docrrhm@163.com。

tasis, positive expression of HER2, positive expression of CA199 and positive expression of LC3B were independent risk factors for recurrence of gastric cancer patients after radical resection ($P<0.05$). **Conclusion** The gene expression and positive expression rates of HER2, CA199 and LC3B in gastric cancer tissues are high, which are related to the maximum tumor diameter, TNM stage and lymph node metastasis. The positive expression of HER2, CA199 and LC3B may increase the risk of recurrence of gastric cancer after radical gastrectomy.

Key words: gastric cancer; human epidermal growth factor reporter 2; carbohydrate antigen 199; microtubule-associated protein 1 light chain 3 β ; radical gastrectomy; recurrence

胃癌作为一种在全球范围内广泛存在的消化道恶性肿瘤,其发病率及病死率在我国所有恶性肿瘤中居第 3 位,对人类的生活质量和身体健康构成严重威胁^[1-2]。伴随医学技术的持续演进与提升,胃癌在发病机制、诊断手段及治疗方案上均取得了显著的进展,临床上现已清晰认识到胃癌的起病与多种因素紧密相关,包括但不限于幽门螺杆菌感染、个人的生活习惯、遗传因素及表观遗传学的变异等^[3-4]。由于胃癌往往缺乏标志性的临床表现,目前对于该疾病的诊断主要依赖于胃镜技术的应用,但因胃镜检查流程相对复杂、所需检查费用较高,加之部分患者存在心理抵触情绪等问题,使得这一方法难以普及成为消化系统肿瘤筛查的首选工具,因此,多数患者在确诊胃癌时往往已处于病程的中晚期阶段,这无疑加剧了治疗的复杂性和预后不良的风险。尽管近年来得益于手术技术的精进和综合治疗方法的不断优化,胃癌患者的生存率有所提高,然而,术后复发依然是影响患者预后的重要因素,因此,寻找能够预测胃癌术后复发风险的生物标志物,对于更好地评估胃癌的预后及制订个性化治疗策略具有重要意义^[5]。

近年来,人类表皮生长因子受体 2(HER2)在胃癌相关研究中脱颖而出,成为了一个临床意义明确且应用广泛的分子生物标志物,作为一种酪氨酸激酶受体,HER2 在机体内扮演着原癌基因的角色,在调控细胞生长、凋亡、增殖、分化及血管生成等生理过程中发挥着至关重要的作用,并且在多种恶性肿瘤中均能检测到其阳性表达,与胃癌生物学特征及预后密切相关^[6]。糖类抗原 199(CA199)作为另一种重要的肿瘤标志物,主要由胰腺癌、胃癌等恶性肿瘤细胞产生,是胃肠道肿瘤血清学检测中最常见的标志物之一,CA199 可作为胃癌诊断和预后评估的有效生物标志物,但作为单一肿瘤标志物,其临床价值尚存在一定的局限性^[7-8]。此外,微管相关蛋白 1 轻链 3 β (LC3B)作为一种自噬标志物,与多种肿瘤的进展密切相关,自噬通过分解细胞内的重要物质或细胞器,为肿瘤细胞的生存与代谢提供必要支持,从而与肿瘤的发生及进展建立密切联系^[9-10]。目前临床上关于应用 HER2、CA199、LC3B 这 3 种生物标志物来综合评估胃癌复发情况的研究相对较少,鉴于此,本研究旨在探讨 HER2、CA199 和 LC3B 在胃癌组织中的表达及其与根治术后复发的关系,以期为临床提供科学依据

和有效参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月于本院接受胃癌根治术的 95 例患者,其中男 57 例,女 38 例;年龄 32~81 岁,平均(65.24 $\pm$ 11.19)岁。纳入标准:(1)患者均接受根治性手术治疗且术后病理检查确诊为胃癌;(2)患者均为首次确诊胃癌,无既往胃部手术史或放化疗史;(3)年龄 $\geq$ 18 岁;(4)临床病历资料完整。排除标准:(1)患有严重器质性疾病;(2)合并血液系统、免疫系统、内分泌系统疾病;(3)存在心、肝、肾等重要脏器功能不全;(4)合并其他恶性肿瘤。本研究经本院伦理委员会审批,所有患者或其家属均知情并签署知情同意书。

1.2 方法 收集所有胃癌患者的临床资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移情况、分化程度。手术方式:采用 D1 根治术,胃癌切除范围包括胃近端切除,远端切除及全胃切除。吻合方式包括毕 I 式吻合、毕 II 式吻合、胃空肠或食管空肠 Roux-en-Y 吻合。采用荧光实时定量 PCR 检测 HER2、CA199、LC3B 的基因表达情况。取手术过程中切除的胃癌组织、癌旁组织(距癌组织 5 cm 处)标本,剪碎成小块进行研磨,Trizol 法提取各组细胞总 RNA,采用紫外吸收法测定提取的总 RNA 浓度及纯度,随后根据逆转录试剂盒说明书合成 cDNA,以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。配制反应体系:10 μ L SYBR Green1 + 1 μ L 上下游引物 + 2 μ L Taq 聚合酶 + 30 μ L 蒸馏水,然后在 PCR 仪上进行扩增。反应条件:95 $^{\circ}$ C 10 min, 95 $^{\circ}$ C 15 s, 70 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 20 s, 40 个循环。引物序列,HER2 上游:5'-ACCAGCCCTCACGGAAGCCA-3',下游:5'-CAACAGGGGTCCCAAGGCCA-3'; CA199 上游:5'-CCTGCGGCAACGTGGTTTGTCT-3',下游:5'-AACTGCGGCACGAAGGCCAA-3'; LC3B 上游:5'-TGACCTCTTGGCTCTTACCC-3',下游:5'-TTGATGGGCGAGTTGACATC-3'; GAPDH 上游:5'-ACAGCAACAGGGGTGGTGGAC-3',下游:5'-TTTGAGGGTGCAGCGAACTT-3',基因片段长度为 205 bp。以 GAPDH 为内参,2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 HER2、CA199、LC3B 基因相对表达水平。

采用免疫组织化学方法检测 HER2、CA199、LC3B 的表达情况。取手术过程中切除的胃癌组织、

癌旁组织(距癌组织 5 cm 处)标本,使用甲醛固定,常规石蜡包埋、切片后进行免疫组化染色,将石蜡切片进行常规脱蜡、水化处理,使用微波法修复抗原,使用 H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶,加入山羊血清室温封闭 30 min,分别滴加稀释倍数为 1 : 400 的兔抗人 HER2 单克隆抗体、稀释倍数为 1 : 500 的兔抗人 CA199 单克隆抗体和稀释倍数为 1 : 500 兔抗人 LC3B 抗体,在 4 ℃下静置过夜,次日,使用磷酸盐缓冲液洗涤切片,加入二抗,在 37 ℃下孵育 30 min,采用二氨基联苯胺法进行显色处理,使用苏木精进行复染、封片。阳性反应判断标准:在显微镜下观察呈现棕黄色则为阳性。

记录所有胃癌患者术后的复发情况,术后观察时间截至 2024 年 9 月。复发判定:根据患者来院复查时,是否出现剧烈的腹部疼痛、恶心呕吐,或者伴有黑便、便血、呕血等临床症状,并结合胃镜或 CT、MRI 等影像学检查结果进行确认^[11]。根据胃癌患者术后是否复发将其分为复发组($n=19$)和未复发组($n=76$)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS20.0 软件行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用单因素分析及多因素 Logistic 回归分析影响胃癌患

者根治术后复发的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌组织及癌旁组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的基因表达情况 胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 基因表达水平均高于癌旁组织,差异有统计学意义($t=16.388,17.554,26.965,P<0.05$),见表 1。

表 1 胃癌组织及癌旁组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的基因表达情况($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	HER2	CA199	LC3B
胃癌组织	95	1.65±0.38	1.50±0.30	1.68±0.29
癌旁组织	95	0.92±0.21	0.83±0.22	0.75±0.17
<i>t</i>		16.388	17.554	26.965
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 胃癌组织及癌旁组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的蛋白表达情况 胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 阳性表达率(分别为 38.95%、38.95%、35.79%)均高于癌旁组织(分别为 9.47%、7.37%、11.58%),差异有统计学意义($\chi^2=22.488,26.619,15.404,P<0.05$),见表 2。

表 2 胃癌组织及癌旁组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的蛋白表达情况[$n(\%)$]

项目	<i>n</i>	HER2		CA199		LC3B	
		阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性
胃癌组织	95	58(61.05)	37(38.95)	58(61.05)	37(38.95)	61(64.21)	34(35.79)
癌旁组织	95	86(90.53)	9(9.47)	88(92.63)	7(7.37)	84(88.42)	11(11.58)
χ^2		22.488		26.619		15.404	
<i>P</i>		<0.001		<0.001		<0.001	

2.3 胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的表达与临床病理特征的关系 胃癌组织中 HER2 阳性表达率在不同 TNM 分期、有无淋巴结转移的胃癌患者中比较,差异有统计学意义($P<0.05$);CA199 和 LC3B

阳性表达率在不同肿瘤最大径、TNM 分期、有无淋巴结转移的胃癌患者中比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的表达与临床病理特征的关系[$n(\%)$]

病理特征	<i>n</i>	HER2 表达		CA199 表达		LC3B 表达	
		阳性	<i>P</i>	阳性	<i>P</i>	阳性	<i>P</i>
性别			0.932		0.731		0.294
男	57	22(38.60)		23(40.35)		18(31.58)	
女	38	15(39.47)		14(36.84)		16(42.11)	
年龄(岁)			0.824		0.842		0.636
<60	50	20(40.00)		19(38.00)		19(38.00)	
≥60	45	17(37.78)		18(40.00)		15(33.33)	
肿瘤最大径(cm)			0.631		0.040		0.024
<5	51	21(41.18)		15(29.41)		13(25.49)	
≥5	44	16(36.36)		22(50.00)		21(47.73)	

续表 3 胃癌组织中 HER2、CA199 和 LC3B 的表达与临床病理特征的关系[n(%)]

病理特征	n	HER2 表达		CA199 表达		LC3B 表达	
		阳性	P	阳性	P	阳性	P
TNM 分期			<0.001		<0.001		0.001
I / II 期	55	9(16.36)		10(18.18)		12(21.82)	
III / IV 期	40	28(70.00)		27(67.50)		22(55.00)	
淋巴结转移			<0.001		<0.001		<0.001
有	38	29(76.32)		28(73.68)		23(60.53)	
无	57	8(14.04)		9(15.79)		11(19.30)	
分化程度			0.143		0.824		0.964
低分化	45	21(46.67)		17(37.78)		16(35.56)	
中、高分化	50	16(32.00)		20(40.00)		18(36.00)	

2.4 两组胃癌患者临床资料单因素分析 根据胃癌患者术后复发情况发现,19 例患者术后复发纳入复发组,复发率为 20%,其余 76 例患者术后未复发纳入未复发组。单因素分析结果显示,肿瘤最大径、TNM 分期、淋巴结转移情况及 HER2、CA199、LC3B 阳性表达均为影响胃癌患者根治术后复发的相关因素($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组胃癌患者临床资料单因素分析[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

因素	复发组 (n=19)	未复发组 (n=76)	χ^2/t	P
性别(男/女)	12/7	45/31	0.099	0.753
年龄(岁)			1.056	0.304
<60	8(42.11)	42(55.26)		
≥60	11(57.89)	34(44.74)		
BMI(kg/ m ²)	22.68±1.79	23.17±1.15	1.471	0.145
肿瘤最大径(cm)			10.171	0.001
<5	4(21.05)	47(61.84)		
≥5	15(78.95)	29(38.12)		
TNM 分期			4.318	0.038
I/II期	7(36.84)	48(63.16)		
III/IV期	12(63.16)	28(36.84)		

续表 4 两组胃癌患者临床资料单因素分析[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

因素	复发组 (n=19)	未复发组 (n=76)	χ^2/t	P
淋巴结转移			5.307	0.021
有	12(63.16)	26(34.21)		
无	7(36.84)	50(62.79)		
分化程度			0.264	0.607
低分化	8(42.11)	37(48.68)		
中、高分化	11(57.89)	39(51.32)		
HER2 阳性表达	15(78.95)	22(28.95)	15.981	<0.001
CA199 阳性表达	12(63.16)	25(32.89)	5.854	0.016
LC3B 阳性表达	13(68.42)	21(27.63)	11.005	0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析 根据单因素分析的结果,将胃癌患者是否复发作为因变量,将肿瘤最大径≥5 cm、TNM 分期 III / IV 期、有淋巴结转移、HER2 阳性表达、CA199 阳性表达、LC3B 阳性表达这 6 种因素作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,以上 6 种因素均为影响胃癌患者根治术后复发的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤最大径≥5 cm	1.960	0.817	5.762	0.016	7.101	1.433~35.188
TNM 分期 III / IV 期	1.951	0.806	5.855	0.016	7.032	1.449~34.142
有淋巴结转移	1.576	0.785	4.035	0.045	4.835	1.039~22.502
HER2 阳性表达	2.363	0.839	7.925	0.005	10.619	2.050~55.011
CA199 阳性表达	1.684	0.812	4.298	0.038	5.389	1.096~26.489
LC3B 阳性表达	2.458	0.845	8.450	0.004	11.676	2.227~61.228
常数	-19.686	4.448	19.584	<0.001	—	—

注:—为此项无数据。

3 讨 论

胃癌是一种源自胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,近

年来,受饮食结构改变和工作压力加剧的影响,该病的发病年龄趋势出现年轻化的特征,加之早期临床症

状并不明显,导致我国胃癌的早期诊断率普遍偏低。研究发现,胃癌患者的死亡主要由病灶的远处转移及复发所致^[12-13]。李宁等^[14]在关于我国癌症相关死亡率的预测报告中指出,考虑人口老龄化问题,消化系统癌症如胃癌、食管癌相关死亡率预计在未来将显著上升。目前,早期胃癌的临床治疗主要依赖于手术,辅以放化疗的综合治疗方案,然而胃癌具有高度的侵袭性,极易通过淋巴结或直接侵袭周围脏器而发生转移,从而对患者的生命构成威胁^[15]。

HER2 基因又名 HER2/neu 和 c-erbB-2,是一种原癌基因,其编码的蛋白是表皮生长因子受体家族的重要成员,HER2 基因的高水平扩增可促使 HER2 蛋白在细胞膜表面大量表达,与相应的受体结合后,通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 和肾素血管紧张素系统/促分裂原活化蛋白激酶细胞信号通路,对肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡和侵袭转移过程进行调控^[16-17]。HER2 作为一种酪氨酸激酶受体,是目前肿瘤治疗领域研究较多的靶点,有研究指出,HER2 的异常表达与乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关^[18-19]。肿瘤的恶化程度在 HER2 基因扩增或 HER2 蛋白过度表达的情况下显著提升,其展现出更为强烈的浸润性、侵袭力和复发与转移潜能,肿瘤对常规的放化疗及内分泌治疗手段反应不敏感,从而导致患者的生存期限显著缩短。CA199 作为一种糖蛋白,主要分布于胃、肠道、胰腺等上皮组织,是直肠癌、胰腺癌等多种疾病的常见标志物,在包括胰腺癌等多种恶性肿瘤中呈现高表达,且其在胃癌患者体内的水平显著高于健康人群^[20-21]。肿瘤细胞的活性和肿瘤的恶性程度与 CA199 水平升高呈正相关,患者体内检测到较高的 CA199 水平时,这往往意味着其肿瘤细胞的活跃状态较为显著,进而预示着肿瘤存在更高的复发倾向和转移风险,这些因素共同对患者的预后造成不良影响。自噬作为一种细胞程序性死亡方式,实现了细胞成分的基本周转,并为机体提供能量和大分子前体。自噬与胃癌的发生发展密切相关,自噬对癌细胞而言,发挥着双重作用,在癌前病变期自噬能抑制肿瘤的发展进程,而在进展期则促进肿瘤的发生发展^[22]。LC3B 也与肿瘤进展密切相关,LC3B 为自噬体内外膜的基本蛋白,属于自噬标志分子及多种肿瘤的潜在预后生物标志物,且在胃癌患者的体内 LC3B 有较高的表达水平^[23]。

本研究结果显示,相较于癌旁组织,胃癌组织中 HER2、CA199、LC3B 基因表达及蛋白阳性表达率明显升高,且 HER2 的阳性表达率在不同 TNM 分期、有无淋巴结转移的胃癌患者中存在明显差异,CA199、LC3B 阳性表达率在不同肿瘤最大径、TNM 分期、有无淋巴结转移的胃癌患者中存在明显差异,表明这 3 种因素与胃癌恶性生物学行为有关,参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移过程。其中胃癌组织中

HER2 基因表达与蛋白阳性表达的升高,促进了肿瘤的生长和侵袭,加剧了肿瘤的恶化进程,推进了胃癌的发展进程,进而增加了胃癌复发与转移的风险^[24-25]。CA199 作为胃肠相关抗原,在胃肠道发生病变后由病变细胞产生并释放,再经胸导管进入血液中,使得 CA199 水平升高,因此胃癌组织中 CA199 蛋白阳性表达率升高^[26-27]。且 CA199 可参与癌细胞的增殖与转移,增强了肿瘤细胞的活性,对肿瘤的生长、发展具有促进作用,加剧肿瘤的恶性程度,进而使胃癌的复发和转移风险升高^[28]。同时,LC3B 可促进胃黏膜上皮细胞的恶性转化、进展及胃腺癌分化^[29]。本研究中肿瘤最大径 ≥ 5 cm、TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期、有淋巴结转移、HER2、CA199、LC3B 的阳性表达均为胃癌患者根治术后复发的独立危险因素,分析原因:肿瘤最大径能反映出胃癌的生物学特征,肿瘤最大径越大,对周围正常组织的侵袭性越强,手术切除及放疗时容易忽略对周围正常组织的治疗,致使根治术后复发风险增加。TNM 分期和有淋巴结转移则直接关联肿瘤的大小、侵袭性和转移潜力,体现了肿瘤的解剖学扩散程度,进而使术后复发的风险增加。HER2 阳性表达表明其浸润性极强,从而增加了淋巴结转移的风险,同时 HER2 通过细胞外信号调节激酶途径诱导血管内皮细胞增殖、迁移与激活,促使肿瘤血管的持续生成,增加血管通透性,进而增加根治术后复发的风险。焦煜瑾等^[30]的研究表明,高水平的 CA199 不仅与肿瘤的发生和发展进程密切相关,而且发挥着促进肿瘤进展的多重作用,具体而言,其能抑制癌细胞的黏附能力,从而加速肿瘤的浸润与侵袭过程,且对细胞凋亡具有明显的抑制作用,进而促进癌细胞的转移与扩散,对肿瘤患者的手术治疗效果产生不利影响,导致预后状况不佳,增加胃癌复发和癌症转移的风险。同时 LC3B 的阳性表达对胃癌细胞的迁移和侵袭具有促进作用,通过自噬作用,促进胃癌细胞的增殖进而促进肿瘤的发展,这同样增加了术后复发的风险。

胃癌的发生与发展是一个涉及多因素、多阶段、多基因的复杂过程,本研究通过检测胃癌组织中的 HER2、CA199 及 LC3B 的基因及蛋白表达情况,并分析其与根治术后复发的关系,发现 HER2、CA199 和 LC3B 在胃癌组织中基因表达水平及阳性表达率高,且三者的阳性表达是影响胃癌患者根治术后复发的独立危险因素,其阳性表达会增加胃癌根治术后复发的风险。然而,鉴于本研究样本量相对较小,结果可能存在一定的偏差,因此,未来的研究还需要进一步扩大样本量,以获得更为可靠与准确的结论。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.

[3] CHEN Q Y, XIE J W, ZHONG Q, et al. Safety and efficacy of indocyanine green tracer-guided lymph node dissection during laparoscopic radical gastrectomy in patients with gastric cancer; a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2020, 155(4): 300-311.

[4] SHAH D, BENTREM D. Environmental and genetic risk factors for gastric cancer[J]. J Surg Oncol, 2022, 125(7): 1096-1103.

[5] XU H, YANG X, LU Y, et al. Prediction of recurrence of early gastric carcinoma after endoscopic submucosal dissection[J]. Afr Health Sci, 2023, 23(2): 283-289.

[6] GREYDA A, WOJAS-KRAWCZYK K, SKOCZYLAS T, et al. HER2 gene assessment in liquid biopsy of gastric and esophagogastric junction cancer patients qualified for surgery[J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 382.

[7] ZHU Y, ZHAO W, MAO G. Perioperative lymphocyte-to-monocyte ratio changes plus CA199 in predicting the prognosis of patients with gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(3): 1007-1021.

[8] 刘旭初, 谭世运, 梁彬, 等. 血清 CEA、CA72-4、CA19-9 及胃蛋白酶原水平对胃癌早期诊断的临床价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(3): 196-200.

[9] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 12.

[10] KÖRSCHGEN H, BAEKEN M, SCHMITT D, et al. Co-chaperone BAG3 enters autophagic pathway via its interaction with microtubule associated protein 1 light chain 3 beta[J]. Traffic, 2023, 24(12): 564-575.

[11] 王卫卫, 邢文韬, 张爱青, 等. 血管内皮生长因子、PD-1 联合胃泌素三项检测在早期胃癌中的应用及预后价值[J]. 河北医药, 2024, 46(18): 2742-2745.

[12] 谈理, 杨洪光, 郑波, 等. HER-2、PGⅡ及 Sema4 D 蛋白在胃癌中的表达及与病情、预后的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(5): 48-51.

[13] CHENG Y Q, ZHANG X W, ZHUANG S H, et al. Clinicopathological significance of intestinal metaplasia in endoscopically resected early gastric carcinoma[J]. J Dig Dis, 2023, 24(12): 660-670.

[14] 李宁, 吴鹏, 申郁冰, 等. 2020 年至 2030 年中国 4 种主要癌症相关死亡率的预测[J]. 癌症, 2022, 41(1): 8-17.

[15] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, et al. Gastric cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(2): 167-192.

[16] JANJIGIAN Y Y, MARON S B, CHATILA W K, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 821-831.

[17] 吕姣, 袁成, 赵鸿鹰, 等. HER2 蛋白水平预测胃癌患者根治术后无瘤生存期和总生存期[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(24): 4567-4571.

[18] OLMEZ T, GULMEZ S, KARAKOSE E, et al. Relation between sarcopenia and surgical site infection in patients undergoing gastric cancer surgery [J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22(5): 551-555.

[19] PALLE J, ROCHAND A, PERNOT S, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (her2) in advanced gastric cancer: current knowledge and future perspectives [J]. Drugs, 2020, 80(4): 401-415.

[20] 邵思论, 翟明, 赵贺. AFP、CA199 及 CEA 在胃癌腹膜转移中的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(6): 985-989.

[21] KAWAMURA H, HONDA M, TAKANO Y, et al. Prognostic role of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2022, 42(8): 3921-3928.

[22] 吴玲红, 李红, 国娇, 等. 肝细胞癌组织自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3B 及 p62 表达临床意义[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(8): 539-544.

[23] KIM J S, BAE G E, KIM K H, et al. Prognostic significance of LC3B and p62/SQSTM1 expression in gastric adenocarcinoma[J]. Anticancer Res, 2019, 39(12): 6711-6722.

[24] SHITARA K, BANG Y J, IWASA S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(25): 2419-2430.

[25] 金欢, 许晴晴, 薛晓婕. CD133、HER2、HIF-1 α 在胃癌组织中的表达及与患者 Hp 感染、淋巴结转移和预后的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(1): 16-20.

[26] LIU H N, YAO C, WANG X F, et al. Diagnostic and economic value of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, and carbohydrate antigen 72-4 in gastrointestinal cancers[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(4): 706-730.

[27] PARK S H, SHIN J H, JUNG K U, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in perianapillary cancer patients receiving pancreaticoduodenectomy[J]. Asian J Surg, 2021, 44(6): 829-835.

[28] 王金波, 李海英, 田华, 等. 血清 CA199、AFP-L3 和 PIV-KA-Ⅱ联合对肝细胞癌患者 TACE 疗效的预测分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(10): 924-928.

[29] 陶夏叶, 邵晓轶. 结直肠癌患者外周血中 LC3B+EVs 与 MDSC 及各细胞因子水平的临床相关性分析[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(9): 1652-1657.

[30] 焦煜瑾, 李珂月, 李坤朋. 血清 CA125、CA199、CEA、AFP 表达水平与胃癌患者预后的相关性研究[J]. 临床医学, 2024, 44(7): 9-12.